

様式 1

氏 名	町谷 晃司		
学 位 の 種 類	博士（ 工学 ）		
学 位 記 番 号	第 5320 号		
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	医薬品原薬のバイオアベイラビリティを確実に制御するための 晶析操作		
論文審査委員	主 査 教授 大嶋 寛	副主査 教授 井上 英夫	
	副主査 教授 松本 章一		

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品は単に服用すれば効くわけではなく、溶解した薬物が吸収され、標的組織あるいは細胞に有効量到達する必要がある。本論文では、医薬品のバイオアベイラビリティに影響を与える代表的な原薬の特性である粉体特性、結晶多形、光学異性体量の制御に関して晶析の操作因子、阻害要因、堅牢な光学分割法について研究した成果をまとめた。

1 章では、バイオアベイラビリティと原薬の晶析操作について概説した。

2 章では、セファロスリン系注射剤 PATC の製剤化に際して粉末充填の精度を上げる、即ち再現性よく医薬品のバイオアベイラビリティを発現させる粉体特性を有する結晶を得るための晶析操作として、凝集晶の形状に影響を及ぼす操作因子について検討した結果を述べた。初期過飽和度が増大するとともに、PATC 結晶の形状は、板状の単結晶から凝集晶となった。高過飽和になるほど凝集晶を形成する 1 次粒子は小さくなり、緻密な凝集晶を形成した。さらに種晶を添加して、結晶析出のタイミングを揃えることにより均一で微細な 1 次粒子が凝集し、充填性がよい球形の凝集晶が得られることを明らかにした。

3 章では、骨粗鬆症治療薬 BPPI の結晶多形 B01 形から B02 形への溶媒媒介転移に及ぼす不純物の影響について検討した結果を述べた。BPPI 合成の副生成物の一つであるダイマーによって B01 形の転移が阻害されることを見出した。ダイマーの類似化合物を合成し、それらを用いて転移阻害のメカニズムについて検討した結果、ダイマーは BPPI 分子間水素結合の形成を抑制し、B01 形結晶の転移に必要な B02 形結晶の核形成を阻害することがわかった。これらの結果から、医薬品原薬のバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼす結晶多形の制御には、副生成物の影響について検討することが重要であることを示した。

4 章では、光学活性体を得る上で重要な光学分割法について検討した結果を述べた。晶析法による光学活性体の取得は、従来、核発生の待ち時間の差を利用する優先晶析法によって行われてきた。しかし、イミダゾール体の優先晶析では光学異性体量を再現性よく制御できなかった。そこで、一旦析出させたラセミ混合結晶スラリーに、95 vol% のエタノール水溶液を添加して（－）体を優先的に溶解させる方法について検討し、安定した収率、純度で（＋）体が得られる新しい分割法を提示した。

4 章で提案した結晶の溶解度差を利用する光学分割法では、目的の光学活性体結晶の

粒子径が小さくなり、結晶のろ過性に課題を残した。そこで、5章では、活性体結晶の濾過性改善を目的に、選択的溶解法で濾過性が良くない要因を考察し、結晶溶解のための昇温と目的結晶成長のための冷却を組み入れた温度スウィング法を提案し、これを検討した。その結果、500Lスケールの大型晶析槽に適用しても、再現性よく設定通りの純度、収率でろ過性のよい（+）体を得ることができた。

6章では、以上の研究成果を総括した。

論文審査の結果の要旨

医薬品の生体有効性は、原薬の生理活性のみならず、その活性を適切に引き出すためのバイオアベイラビリティ（生体利用度）の適性化に依存しており、投与量もこれによって決定される。バイオアベイラビリティは、原薬結晶の溶解度、溶解速度、純度などに大きく依存するため、これらの結晶特性を確実に制御する晶析操作が要求される。本論文は、医薬品のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす代表的な原薬特性である結晶形態、結晶多形、光学異性体量の制御に関する研究成果をまとめたものである。

まず、セファロスポリン誘導体 PATC を注射剤として製剤化するために、粉末充填の高精度化と溶解速度の増大を目的として、球形の凝集結晶を得る晶析操作について検討し、粒径約 15 μm の1次粒子からなる粒径が約 100 μm で均一な球形凝集結晶を得ることに成功している。

次に、骨粗鬆症治療薬 BPPI の結晶多形制御について検討し、BPPI のエタノール溶液に水を添加する貧溶媒晶析では、2つの多形、すなわち準安定な B01 形と安定な B02 形が出現することを見出している。しかし、B02 形出現の再現性が低いという結果が得られたため、B01 形から B02 形への溶媒媒介転移に及ぼす不純物の影響について検討し、BPPI 溶液中に微量（0.3 wt%）存在した BPPI 2 量体（BPPI 合成における副生成物の1つ）が B01 形から B02 形への転移に必要な B02 形の結晶核形成を阻害し、その結果 B02 形の出現を不安定にするという、多形出現のメカニズムを理解する上で重要な知見を得ている。

さらに、晶析法によるイミダゾール化合物の高純度光学活性体取得法について検討している。光学活性体間で結晶核発生の待ち時間に差があることを利用する従来の優先晶析法では、イミダゾール化合物の光学活性体の分離は困難であった。そこで、一旦ラセミ混合結晶を析出させ、それに 95 vol%のエタノールを添加して（-）体を優先的に溶解させることで、高純度の（+）体を未溶解結晶として回収できることを見出し、優先溶解法として提案している。しかし、優先溶解法では、目的の（+）体結晶も部分溶解するため、粒径が小さくなり、結晶のろ過性に課題を残した。そこで、結晶を溶解するための昇温と目的結晶を再成長させるための冷却を繰り返す温度スウィング法を新規に提案するとともに、500Lスケールの大型晶析槽に適用し、高純度、高収率でろ過性のよい（+）体を再現性よく得ることに成功している。

最後に本研究の成果を総括している。

以上、本研究で得られた成果は、バイオアベイラビリティを制御する医薬生産技術の向上と晶析工学の発展に資すること大である。よって、本論文提出者は博士（工学）の学位を授与されるに十分な資格を有すると認める。